

## AIDS ÇALIŞMALARI İÇİN ÖNEMLİ BİR MODEL: FIV (Feline Immunodeficiency Virus)

Cengiz ÇETİN\*

Ahmet MİNBAY\*\*

### ÖZET

Son yıllarda kedilerde saptanan FIV, AIDS etkeni HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile arasındaki birçok benzerlikten dolayı AIDS çalışmaları için önemli bir model olarak dikkate alınmaktadır.

FIV, tek iplikçikli RNA'ya ve Mg<sup>2+</sup>-bağımlı RT (revers transkriptaz) enzimine sahip bir T-lenfotropik retrovirusdur. Virus, HIV gibi, retrovirusların lentivirus alt familyasına aittir.

FIV enfeksiyonu dünyada yaygın bir dağılım göstermektedir. Bulaşma daha ziyade kedilerin birbirlerini ısırması sırasında salya vasıtasıyla olmaktadır.

Enfeksiyon özellikle yetişkin, erkek ve başıboş dolaşan kedilerde görülmektedir. FIV enfeksiyonunda, HIV ile enfekte olmuş immunosupreseli insanlardaki gibi, çok değişik semptomlar gözlenmektedir.

Teşhis genellikle ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testi ile FIV'e karşı oluşan antikorların saptanması ile yapılmaktadır. ELISA sonuçları IFA (Immunofluorescence Antibody) veya WB (Western Blot) ile konfirme edilmektedir.

FIV enfeksiyonuna karşı etkili bir aşının geliştirilmesi ve tedavi konusunda çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu çalışmalar sonucunda elde edilecek bilgilerin gerek FIV, gerekse HIV konusunda karanlık kalan birtakım noktaların aydınlanmasına yardımcı olacağı ümit edilmektedir.

Bu derleme ile, AIDS çalışmaları için önemli bir model olan FIV'in önemi ve özellikleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

\* Dr.; U.Ü. Vet. Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

\*\* Prof. Dr.; İ.Ü. Vet. Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye.

## SUMMARY

### An Important Model for Studies on AIDS: FIV (Feline Immunodeficiency Virus)

Recently, FIV which appears to be species specific to the cat has been discovered and it has been considered to be an important model for studies on AIDS because of its many similarities to HIV (Human Immunodeficiency Virus) that causes AIDS in man.

FIV is a T-lymphotropic retrovirus with single-stranded RNA and Mg<sup>2+</sup> - dependent RT (reverse transcriptase). It belongs to the same lentivirus subfamily of retroviruses as the HIV.

FIV infection is widely distributed throughout the world. The most common route of transmission seems to be via infected saliva inoculated by bites during cat fights.

Infection is found mainly in older, male, free roaming cats. It gives rise to a wide range of symptoms similar to those seen in human patients immunosuppressed by HIV infection.

FIV infection is usually diagnosed using an ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) test for detecting antibodies to the virus. Results of ELISA are confirmed by IFA (Immunofluorescence Antibody) testing or by WB (Western Blot).

Investigations on the therapy and the development of effective vaccine against FIV infection have been continued intensively. Hopefully, the knowledges acquired from these researches will explain to unknown points in respect to FIV and HIV.

The aim of this review article is to inform about importance and characteristics of FIV which is an important model for studies on AIDS.

*Key words: Feline Immunodeficiency Virus, Cat.*

AIDS, uzun süredir insanları tehdit eden büyük bir tehlike olma özelliğini korumaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda ümit verici birtakım gelişmeler olmakla beraber ne yazık ki hastalığın tedavisi ve etkili bir aşının bulunması konusunda tatminkar sonuçlar alınmamıştır<sup>1</sup>. Veteriner Hekimlik alanında da benzer bir tehlike kedi populasyonu için sözkonusudur<sup>2</sup>. Pederson ve ark. 1986 yılında A.B.D.'nin California eyaletinde FeLV (Feline Leukemia)-negatif olan ve AIDS-benzeri hastalığa sahip bir kediden virus izole etmişlerdir<sup>3</sup>. İlk zamanlar FTLV (Feline T-lymphotropic virus) olarak isimlendirilen bu virus, daha sonra insan ve hayvanlarda immün yetmezliğe sebep olan lentivirüslerle benzerlik göstermesi ve uluslararası nomenklatüre uyum sağlaması için FIV şeklinde değiştirilmiştir<sup>4</sup>. A.B.D.<sup>5</sup>, Japonya<sup>6</sup>, Avustralya<sup>7</sup> ve İngiltere<sup>8</sup>'de yapılan retrospektif seroepidemiolojik çalışmalarda sırasıyla 1968, 1968, 1972 ve 1975-1976 yıllarına ait serumlarda FIV'e spesifik antikorların saptanması, bu ülkelerde geçmişte FIV'e bağlı enfeksiyonların mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Virusun orjini bilinmemektedir<sup>8</sup>. FIV, AIDS etkeni HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile arasındaki birçok benzerlikten dolayı, AIDS'e karşı etkili aşların ve anti-viral ilaçların geliştirilmesi ve hastalığın patogenezinin anlaşılması için önemli bir model olmuştur<sup>9</sup>.



FIV, HIV gibi retrovirusların lentivirus alt familyasına dahildir (Tablo I)<sup>10</sup>. Morfolojik özellikleri, RT (Revers transkriptaz) enzimi ve protein yapısı bakımından HIV ve SIV (Simian Immunodeficiency Virus)'e benzerlik göstermektedir. Bununla beraber antijenik özellikleri farklıdır<sup>11</sup>. Virus 105-125 nm çapında olup, sferikal-elipsoidal bir morfolojiye sahiptir. En dışında enfekte hücrenin membranında orjin alan bir zarf bulunmaktadır. Zarfın altındaki kapsid en içteki Mg<sup>2+</sup> -bağımlı RT enzimi içeren helikal simetrik, linear, (+) polariteli, tek iplikçikli RNA genomunu kuşatır. Genom başlıca 3 gen (gag-pol-env) içerir. Bu genlerden gag geni p15 (matriks proteini), p24 (kapsid proteini) ve p10 (nükleokapsid proteini), pol geni p14 (proteaz), p62 (revers transkriptaz), p31 (integraz) ve p15 (dUTPaz), env geni gp120 (yüzey glikoproteini) ve gp42 (transmembran glikoproteini)'yi kodlar. Bu genlerden başka birtakım yardımcı genler de (vif-rev) bulunmaktadır<sup>3,12</sup>.

FIV oldukça tür spesifiktir ve in-vitro primer kedi T-lenfositleri, monositleri/makrofajları ve beyin hücrelerini enfekte edebilir<sup>11,13,14,15,16,17</sup>. İnsan, köpek, fare ve koyundan elde edilen lenfoid ve non-lenfoid hücrelerde ürememektedir<sup>11</sup>. Virus feline T-lenfoblastoid hücre hatlarında (örn. MYA-1<sup>17</sup>, 3201<sup>18</sup> ve FeL-039<sup>19</sup>) hücre ölümü, sinsityum formasyonu ve/veya hücre lizisi ile karakterize CPE (Cytopathic Effect)'ye neden olur. Bununla beraber bu sitopatik etkiler FIV suşları ve kullanılan hücre hatları arasında farklılık gösterebilir<sup>16,17,19</sup>. MYA-1 hücreler FIV için en duyarlı hücre hattıdır. Bu bakımdan virus izolasyonu, titrasyonu ve VN (Virus Nötralizasyon) testlerinde kullanılmaya uygundur<sup>12</sup>.

FIV'in HIV gibi T-hücrelerin CD4 subpopulasyonu için selektif bir tropizm gösterdiği bildirilmiştir<sup>12,19,20</sup>. Bazı araştırmacılar ise FIV'in CD4+ hücrelerin yanı sıra CD8+ ve B-hücreleri de enfekte edebileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>21,22</sup>. Bu durum FIV enfeksiyonlarında feline CD4+ hücrelerin rolünü belirlemek için daha detaylı araştırmalara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

Virus oldukça hassastır ve birçok rutin olarak kullanılan dezenfektanlar ile inaktive olmaktadır<sup>10</sup>.

**Tablo: I**

**İnsan ve Kedilerdeki Retrovirusların Sınıflandırılması**

Altfamilya	Konakçı	Virus
Oncornavirus	Kedi	FeLV (Feline Leukemia Virus) FeSV (Feline Sarcoma Virus)
	İnsan	HTLV-1 (Human T-Leukemia/Lymphoma Virus-1)
Lentivirus	Kedi	FIV (Feline Immunodeficiency Virus)
	İnsan	HIV (Human Immunodeficiency Virus)
Spumavirus	Kedi	FeSFV (Feline Syncytial-forming Virus)

Enfeksiyon dünyada oldukça yaygın bir dağılım göstermektedir. FIV ile enfeksiyon genellikle yetişkin (5 yaşın üzerinde), erkek ve başboş dolaşan kedilerde görülmektedir. Bulaşma daha ziyade kavga esnasında kedilerin birbirlerini ısırması sırasında salya vasıtasıyla olmaktadır. Vertikal ve veneral bulaşma görülmemektedir. Ancak nadir olarak bazı vakalar bildirilmiştir<sup>23,24,25</sup>.

FIV'in patogenezi tam manasıyla anlaşılamamıştır. Virus kan, lenfoid organlar, salya (özellikle klinik olarak hasta kedilerde) ve serebrospinal sıvıdan izole edilmiştir<sup>3,26</sup>. Kediler S.C., I.M., İ.P. veya İ.V. inokulasyon ile deneysel olarak enfekte edilebilir<sup>3,11,27</sup>. FIV'in yüksek dozları ile yavru kediler deneysel olarak enfekte edildiğinde, virus genellikle yaklaşık 1-3 hafta sonra lenfositlerden izole edilebilir ve 2-3 hafta sonra da virusa karşı antikorlar gelişir<sup>11,28,29</sup>. Birçok deneysel çalışmada yaklaşık 4-6 hafta sonra, lenfadenopati (şiddeti, virus suşuna, doza, inokulasyon yapılan kedinin yaşına bağlı olarak değişir) gözlenmektedir. Akut lenfadenopati, ılımlı ateş ve nötropeni ile birlikte görülebilir<sup>11</sup>. Enfeksiyonun ileriki safhalarında CD4+ hücreler (predominant olarak T-helper hücreler)'in azalmasına bağlı olarak duyarlı hale gelen hayvanlar kronik sekonder ve oportunistik enfeksiyonlarla karşı karşıya kalabilmekte ve böylece hastalık meydana gelmektedir. İnsanlardaki HIV enfeksiyonu gibi kedilerde de terminal AIDS-benzeri hastalığı başlatan faktörlerin ne olduğu ve immunosupresyonun tam mekanizması kesin olarak bilinmemektedir<sup>2,30</sup>.

Lentivirus altfamilyasındaki viruslar, enfekte olma ile klinik belirtilerin ortaya çıkması arasında uzun süreli bir latent döneme sahip hastalıklar oluştururlar<sup>24</sup>. FIV ile doğal olarak enfekte olmuş olan kediler uzun süre asemptomatik kalır. FIV enfeksiyonunda inkubasyon periyodunun 2-7 yıl olduğu tahmin edilmektedir<sup>25</sup>. FIV ile enfekte olmuş olan kediler, HIV enfeksiyonundaki gibi 5 farklı klinikal dönem gösterir (Tablo: II)<sup>31</sup>. Klinikal bulguların insidensi ise Tablo III'de gösterilmiştir<sup>24</sup>.

**Tablo: II**  
**FIV ile Enfekte Kedilerdeki Klinikal Dönemler ve Hastalık Bulguları**

Dönem	Klinikal Bulgular veya Hastalık	Süre
Akut	Nötropeni, ateş, lenfadenopati	Haftalar-
Asemptomatik	-	Aylar
İnatçı generalize lenfadenopati	Generalize lenfadenopati	Yıllar
ARC (AIDS related complex)	Ağırılık kaybı, kronik diare, kronik üst solunum sistemi hastalığı, kronik stomatit/gingivitis, kronik deri enfeksiyonları, lenfadenopati	Aylar ?
AIDS	ARC bulguları+kaşeksi, anemi veya pansitopeni, oportunistik enfeksiyon ve/veya tümör	Aylar



Tablo: III

## FIV ile Enfekte Kedilerde Klinik Bulguların İnsidensi

Kronik gingivitis ve stomatitis	> % 50
Kronik üst solunum hastalığı	> % 25
Kronik enteritis	> % 20
Kronik deri enfeksiyonları, otitis eksterna, kene infestasyonları, kronik abseler	> % 15
Sistitis	% 5
Nörolojik anormallikler	% 5
Nonspesifik bulgular (ağırılık kaybı, orjini bilinmeyen ateş, iştahsızlık, lenfadenopati, anemi, lökopeni)	> % 30

FIV enfeksiyonundaki hematolojik bulgular HIV seropozitif hastalarda alınan sonuçlara oldukça benzerlik göstermektedir. FIV-seropozitif ve semptomatik (ARC veya AIDS) kedilerin % 36'sında anemi, % 53'ünde lenfopeni, % 34'ünde nötropeni ve % 8'inde trombositopeni gözlenmiştir<sup>32</sup>.

FIV ile enfekte olmuş kedilerde, HIV enfeksiyonundakine benzer immunolojik bulgular saptanmıştır (Tablo: IV)<sup>33,34</sup>.

Tablo: IV

## FIV ile Enfekte Kedilerde İmmunolojik Bulgular

CD4+ T-lenfosit de azalma
T- ve B hücre mitojenlerine karşı lenfosit blastogenesiz yanıtında depresyon
Lenfositlerin, IL-2 üretiminde ve IL-2'ye karşı yanıt oluşturmada azalma
T-hücre bağımlı immunojenlere karşı antikor yanıtında azalma
B-hücre ve plazmasitik displaziler

FIV enfeksiyonunun teşhisi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde FIV'e spesifik antikora sahip olan tüm kedilerden virusun izole edilebilmesi nedeniyle, serum veya plazmada FIV'e karşı oluşan antikorların saptanmasına yönelik yöntemler tercih edilmektedir. Bu amaçla IFA (Immunofluorescence Assay)<sup>3,6,17,23</sup>, ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay)<sup>23,28</sup>, WB (Western Blot)<sup>23,28,35</sup> ve RIPA (Radio Immuno Precipitation Assay)<sup>28</sup> testleri uygulanmaktadır. Test sonuçlarının confirmasyonu WB veya IFA ile yapılmaktadır<sup>36,37</sup>. Bazı durumlarda FIV ile enfekte olmuş kedilerde, FIV genomu PCR (Polymerase Chain Reaction) ile saptanabilirken, virusa spesifik antikorun mevcut olmadığı görülmüştür. Kedilerde FIV enfeksiyonunun kesin teşhisi, ya virus izolasyonu ya da PCR ile viral genomun saptanmasıyla yapılmaktadır<sup>23,38,39</sup>. Bununla beraber bu yöntemler zahmetli ve uzun prosedürleri gerektirdiğinden tarama testleri olarak uygun görülmemektedir<sup>12</sup>.

Antiviral terapi kedinin vücudundan virusu elemine etmede başarısız kalmaktadır. Bu nedenle kediler tedaviye rağmen potent bir taşıyıcı ve bulaştırıcı konumunda bulunmaktadır. Enfeksiyonun klinik bulgularını gösteren kedilerde, tedavi büyük ölçüde klinik belirtileri hafifletmeye ve sekonder enfeksiyonları kontrol altına almaya yöneliktir<sup>2,10,23,24,30,40</sup>. İnsanlardaki HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için geliştirilmiş AZT (3'azido-2,3 dideoxythymidine) ve PMEA (9-(2-phosphonyl-methoxyethyl adenine), FIV ile enfekte olmuş kedilerde birtakım yan etkiler

oluşturmakla beraber olumlu sonuçlar vermiştir<sup>40.41.42</sup>. Ayrıca HIV'e karşı in-vitro antiviral aktivite gösteren ve bir kompleks karbonhidrat olan acemannan'ın, FIV enfeksiyonunun klinik bulgularına sahip kedilerin tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>43</sup>. FIV'e karşı invitro antiviral etkiye sahip  $\alpha$ -interferon'un in-vivo koşullardaki etkisi ise araştırılmaktadır<sup>9</sup>.

FIV'e karşı güvenilir, koruyucu bir immün yanıt meydana getirebilme yeteneğindeki bir aşının geliştirilmesi için çalışmalar sürdürülmektedir. Kedilerin, inaktif virus aşları ile korunması homolog FIV'in düşük dozlarına karşı başarılmıştır. Bu çalışmalar ileride yapılacak çalışmalar için ümit verici bir başlangıç olmuştur<sup>25.44.45</sup>.

FIV insanlara ve diğer türlere bulaşmamaktadır. Etken diğer lentiviruslarda olduğu gibi tür spesifik bir özellik göstermektedir. Birtakım araştırmalarda, virus ile çalışan ve seropozitif kedilerle yakın temasta bulunan insanlarda yapılan serolojik incelemelerde bulaşma ispatlanmamış ve insanlar için FIV'in zoonotik bir risk taşımadığı bildirilmiştir<sup>23.27.46</sup>.

Hastalığın kontrol altına alınmasında kedi sahiplerinin, kedilerinin sokakta dolaşmalarının riski konusunda bilinçli olmaları ve sokak kedileri ile temaslarının önlenmesi için gereken tedbirleri almaları gereklidir<sup>23</sup>.

FIV enfeksiyonunun, dünyada yaygın bir dağılım göstermesi, kedilerde inatçı ve öldürücü bir hastalığa sebep olması nedeniyle etkili anti-viral ilaçların ve aşların geliştirilmesi Veteriner Hekimlik için oldukça önemlidir. Ayrıca bu alanda kazanılacak başarıların, FIV ile HIV arasındaki birçok benzerlikten dolayı, insanlardaki AIDS çalışmalarını için yararlı olacağı ümit edilmektedir. Aynı şekilde AIDS konusundaki gelişmeler de FIV ile ilgili çalışmalarda faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. SANYEL, D.: AIDS virusu kuşatıldı!, Bilim ve Teknik, Aralık (337) (1995).
2. BRANDON, R.: Retroviruses of cats: A Review. Aust. Vet. Practit, 25, 1, 8-17 (1995).
3. PEDERSEN, N.C., HO, E.W., BROWN, M.L., YAMAMOTO, J.K.: Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. Science, 235, 790-793 (1987).
4. COFFIN, J. HASSEE, A., LEVY, J.A.: Human Immunodeficiency Virus, Science, 232, 697 (1986).
5. SHELTON, G.H., GRANT, C.K., COTTER, S.M., GARDNER, M.B., HARDY, W.D., DIOHOCMG, R.F.: Feline immunodeficiency virus and Feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats a retrospective study (1968-1988). J. Acquir. Immun. Defic. Syndr., 3, 623-630 (1990).
6. FURUYA, T., KAWAGUCHI, Y., MIYAZAWA, T., FUWIKAWA, Y., TOHYA, Y., AZETAKA, M., TAKAHASHI, E., MIKAMI, T.: Existance of FIV infection in Japanese cat population since 1968, Jap. J. Vet. Sci., 52, 4, 891-893 (1990).



7. SABINE, M., MICHELSEN, J., THOMAS, F.: Feline AIDS, *Aust. Vet. Pract.*, 18, 105-107 (1988).
8. GRUFFYD-JONES, T.J., HOPPER, C.D., HARBOUR, D.A.: Serological evidence of feline immunodeficiency virus infection in U.K. cats from 1975-76. *Vet. Rec.*, 123, 569-570 (1988).
9. GARDNER, M.B.: Simian and feline immunodeficiency viruses Animal lentivirus models for evaluation of AIDS vaccines and antiviral agents. *Antiviral Res.*, 15, 267-286 (1991).
10. POVEY, R.C., HAWKINS, G.J.: Feline immunodeficiency virus. A Commentary, *Can. Vet. J.*, 30, 559-562 (1989).
11. YAMAMOTO, J.K., SPARGER, E., HO, E.W., ANDERSEN, P.R., O'CONNOR, T.P., MANDELL, C.P., LOWENSTINE, L., MUNN, R., PEDERSEN, N.C.: Pathogenesis of experimentally induced FIV infection in cats. *Am. J. Vet. Res.* 49, 8, 1246-1258 (1988).
12. MIYAZAWA, T., MIKAMI, T.: Biological nature of feline immunodeficiency virus, *J. Vet. Med. Sci.* 55, 4, 519-526 (1993).
13. BRUNNER, D., PEDERSEN, N.C.: Infection of peritoneal macrophages in vitro and in vivo with feline immunodeficiency virus. *J. Virol.*, 63, 5483-5488 (1989).
14. DOW, S.W., POSS, M.L., HOOVER, E.A.: Feline immunodeficiency virus: a neurotropic lentivirus. *J. Acquire. Immun. Defic. Syndr.*, 3, 658-668 (1990).
15. KAWAGUCHI, Y., MAEDA, K., TOHYA, Y., FURUYA, T., MIYAZAWA, T., HORIMOTO, T., NORIMINE, J., KAI, J., MIKAMI, T.: Replicative differences in early-passage feline brain cells among feline immunodeficiency virus isolates. *Arch. Virol.*, 125, 347-354 (1992).
16. MIYAZAWA, T., FURUYA, T., ITAGAKI, S., TOHYA, Y., NAKANO, K., TAKAHASHI, E., MIKAMI, T.: Preliminary comparisons of the biological properties of two strains of feline immunodeficiency virus (FIV) isolated in Japan with FIV Petaluma strain isolated in the U.S. *Arch. Virol.*, 108, 59-68 (1989).
17. MIYAZAWA, T., FURUYA, T., ITAGAKI, S., TOHYA, Y., TAKAHASHI, E., MIKAMI, T.: Establishment of a feline T-lymphoblastoid cell line highly sensitive for replication of feline immunodeficiency virus. *Arch. Virol.*, 108, 131-135 (1989).
18. TOCHIKURA, T.S., HAYES, K.A., CHENEY, C.M., TOCHIKURA, A.T., ROJKO, J.L., MATHES, L.E., OLSEN, R.G.: In vitro replication and cytopathogenicity of the feline immunodeficiency virus for feline T4 thymic lymphoma 3201 cells, *Virol*, 179, 492-497 (1990).
19. TOKUNAGA, K., NISHINO, Y., OLKAWA, H., ISHIHARA, C., MIKAMI, T., IKUTA, K.: Altered cell tropism and cytopathicity of feline immunodeficiency viruses in two different feline CD4-positive, CD8-negative cell lines. *J. Virol.*, 66, 3893-3898 (1992).
20. TOMPKINS, M.B., NELSON, P.D., ENGLISH, R.V., NOVODNEY, C.: Early events in the immunopathogenesis of feline retrovirus infections. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, 10, 1311-1315 (1991).

21. BROWN, W.C., BISSEY, L., LOGAN, K.S., PEDERSEN, N.C., ELDER, J.H., COLLISON, E.W.: Feline immunodeficiency virus infects both CD4+ and CD8+ T-lymphocytes. *J. Virol.* 65, 3359-3364 (1991).
22. ENGLISH, R.V., JOHNSON, C.M., GEBHARD, D.H., TOMPKINS, M.B.: In vivo lymphocyte tropism of feline immunodeficiency virus. *J. Virol.* 67, 5175 (1993).
23. THOMAS, D.A.: Feline immunodeficiency virus, Scientific Documents, Jade Publishing Limited, Uppermill, Oldham, Lancashire, oL 36L A, Great Britain (1993).
24. GARDNER, S.A.: Current concepts of feline immunodeficiency virus infect. *Vet. Med.* 300-307 (1991).
25. KINDT, T.J., HIRSH, V.M., JOHNSON, P.R., SAWASDIKOSOL, S.: Animal models for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Adv. Immunol.*, 52, 425-474 (1992).
26. PEDERSEN, N.C., TORTEN, M., RIDEOUT, B., SPARGER, E., TONACHINI, T., LUCIW, P.A., ACKLEY, C., LEVY, N., YAMAMOTO, J.: Feline leukemia virus infection as a potentiating cofactor for the primary and secondary stages of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *J. Virol.* 64, 598-606 (1990).
27. YAMAMOTO, J.K., HANSEN, H., HO, E.W., MORISHITA, T.Y., OKUDA, T., SAWA, T.R., NAKAMURA, R.M., PEDERSEN, N.C.: Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the continental United States and Canada and possible mode of transmission. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 194, 213-220 (1989).
28. O'CONNOR, T.P., TANGUAY, S., STEINMANN, R., SMITH, R., BARR, M.C., YAMAMOTO, J.K., PEDERSEN, N.C., ANDERSEN, P.R., TONELLI, Q.J.: Development and evaluation of immunoassay for detection of antibodies to feline T-lymphotropic Lentivirus (FIV). *J. Clin. Microbiol.*, 27, 474-479 (1989).
29. HOSIE, M.J., JARRETT, O.: Serological responses of cats to feline immunodeficiency virus AIDS, 4, 215-220 (1990).
30. BENNETT, M., SMYTH, N.R.: Feline immunodeficiency virus. A Brief Review. *Br. Vet. J.*, 148, 399-412 (1992).
31. ISHIDA, T., TOMODA, I.: Clinical staging of feline immunodeficiency virus infection. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 52, 3, 645-648 (1990).
32. SHELTON, G.H., LINENBERGER, M.L., GRANT, C.K., ABKOWIKZ, J.L.: Hematologic manifestations of feline immunodeficiency virus infection. *Blood.* 76, 6, 1104-1109 (1990).
33. SPARGER, E.E.: Current thoughts on feline immunodeficiency virus infection. *Vet. Clin. North Am: Small. Anim. Prac.*, 23, 1, 173-191 (1993).
34. BARLOUGH, J.E.: Colloquium on feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *Fel. Pract.*, 19, 2, 6-14 (1991).



35. ISHIDA, T., WASHIZU, T., TORIYABE, K., MOTOYOSHI, S.: Detection of feline T-lymphotropic Lentivirus (FTLV) infection in Japanese domestic cats. *Jap. J. Vet. Sci.*, 50, 39-44 (1988).
36. ANONIM Panel Report on the colloquium on feline leukemia virus/feline immunodeficiency virus tests and vaccination. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, 10, 1223-1277 (1991).
37. HARDY, W.D. Jr.: General principles of retrovirus immunodetection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, 10, 1282-1285 (1991).
38. HODATSU, T., YAMADA, M., OKADA, M., FUKUSAWA, M., WATANABE, K., OGASAWARA, T., TAKAGI, M., AIZAWA, C., HAYAMI, M., KOYAMA, H.: Detection of feline immunodeficiency proviral DNA in peripheral blood lymphocytes by the polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.*, 30, 113-123 (1992).
39. RIMSTAD, E., UELAND, K.: Detection of feline immunodeficiency virus by a nested polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods.*, 36, 239-248 (1992).
40. EGBERINK, H.F., HARTMAN, K., HORZINEK, M.C.: Chemotherapy of feline immunodeficiency virus infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, 10, 1485-1487 (1991).
41. HARTMANN, K., DONATH, A., BEER, B.: Use of two virustatica (AZT, PMEA) in the treatment of feline immunodeficiency virus and of feline leukemia virus seropositive cats with clinical symptoms. *Vet. Immunol. and Immunopathol.*, 39, 167-175 (1992).
42. SMYTH, N.R., BENNETT, M., GASKELL, R.M.: Treatment for FIV. *Vet. Rec.* 21, 409-410 (1990).
43. YATES, K.M., ROSENBER, L.J., HARRIS, C.K.: Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Vet. Immunol. and Immunopathol.*, 35, 177-189 (1992).
44. HOSIE, M.J.: The development of a vaccine against feline immunodeficiency virus (Review) *Br. Vet. J.*, 150, 25 (1994).
45. YAMAMOTO, J.K., OKUDA, T., ACKLEY, C.D.: Experimental vaccine protection against feline immunodeficiency virus. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 7, 11, 911-922 (1991).
46. CHILDS, J.E., WITT, C.J., GLASS, G.E., BISOP, B.D., MOENCH, T.R.: Feline immunodeficiency virus. *Fel. Pract.*, 18, 11-14 (1990).